

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

NAYARA CARVALHO POLIDO BELOTO

**LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA EM CRIANÇAS: REVISÃO HISTÓRICA,
DIAGNÓSTICO E ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO**

**CURITIBA
2010**

NAYARA CARVALHO POLIDO BELOTO

**LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA EM CRIANÇAS: REVISÃO HISTÓRICA,
DIAGNÓSTICO E ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO**

Monografia apresentada ao Curso de Biologia Celular e Tecidual como requisito parcial à obtenção do grau de Especialista pela Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dorly de Freitas Buchi.
Co-orientadora: Msc. Ana Paula Ressetti Abud.

**CURITIBA
2010**

TERMO DE APROVAÇÃO

NAYARA CARVALHO POLIDO BELOTO

LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA EM CRIANÇAS: REVISÃO HISTÓRICA, DIAGNÓSTICO E ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO

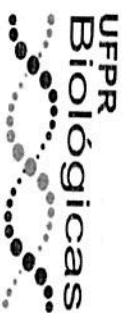
Monografia apresentada como requisito parcial para a obtenção da titulação de Especialista, pelo Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Biologia Celular e Tecidual, da Universidade Federal do Paraná; a seguinte banca examinadora:

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dorly de Freitas Buchi. Laboratório de Células Neoplásicas e Inflamatória.

Co-orientadora: Msc. Ana Paula Ressetti Abud. Laboratório de Células Neoplásicas e Inflamatória.

Curitiba, 30 de julho de 2010

PÓS-GRADUAÇÃO LATO SENSU EM BIOLOGIA CELULAR E TECIDUAL



SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR

Declaração

Declaro para os devidos fins que Nayara Carvalho Polido Beloto, concluiu o curso de Especialização em Biologia Celular e Tecidual no ano de 2010, apresentando a monografia com o título "Leucemia linfóide aguda anças: revisão histórica, Diagnóstico e alternativas de tratamento" tendo obtido a nota 90, aguardando o prazo de conclusão que está em fase de expedição emitido pela PRPPG.

Curitiba, 10 de dezembro de 2013.


Profª Drª Catia W. Anderer
Coordenadora do Curso

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pelo dom da vida, renovando a cada dia os sonhos que se concretizam, como este que agora se torna realidade.

À professora Dr^a. Dorly de Freitas Buchi e a Msc. Ana Paula Ressetti Abud, pela orientação, disponibilidade, compreensão, estímulo e paciência para a realização desse trabalho.

À equipe do Laboratório de Células Neoplásicas e Inflamatória pela atenção e disposição do laboratório.

Aos meus pais José Carlo e Dalva e irmãos Raoni e Diego, pela paciência, pelo apoio, pela confiança, pelo exemplo de caráter e pelo estímulo essenciais para que esse objetivo pudesse ser realizado.

Aos meus amigos pela paciência e apoio.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	VI
LISTA DE TABELAS.....	VII
RESUMO.....	VIII
ABSTRACT	IX
1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVO.....	12
3 METODOLOGIA	13
4 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
4.1 ETIOLOGIA	19
4.2 ALTERAÇÕES GENÉTICAS	22
4.3 DIAGNÓSTICO	25
4.4 TRATAMENTO.....	27
5 DISCUSSÃO	33
6 CONCLUSÃO.....	35
7 REFERÊNCIAS	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALL1/MLL/HRX - Leucemia Linfóide Aguda1/ Mix de Linhagem Leucêmica/Histona-lisina N-metiltransferase

AT - Ataxia telangiectasia

BCR/ABL - Breakpoint cluster region/Abelson murine Leukemia

CALLA - Antígeno comum da Leucemia Linfóide Aguda

CD10 - Grupamento de Diferenciação 10

CD19 - Grupamento de Diferenciação 19

CD20 - Grupamento de Diferenciação 20

CD22 - Grupamento de Diferenciação 22

CD34 - Grupamento de Diferenciação 34

CpG - Citosina Fosfato Guanina

DRM - Doença residual mínima

FAB - Franco-Americano-Britânico

GBTLI-LLA-80 - Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento de Leucemia Linfóide Aguda na Infância de 1980.

HCT - Transplante de células hematopoiéticas

HLA - Antígeno Leucocitário Humano

LA - Leucemia aguda

LLA - Leucemia Linfóide Aguda

LMA - Leucemia Mielóide Aguda

LMC - leucemia Mielóide Crônica

MTT - Utilizando tetrazólio-metil-tiazole

PCR - Reação em cadeia da polimerase

Ph - Cromossomo Philadelphia

SD - Síndrome de Down

TCR - Receptor de células T

TdT - Terminal Desoxinucleotidil Transferase

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Perfil Morfológico da LLA.....	15
TABELA 2 - Perfil Imunológico da LLA.....	18

RESUMO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é a forma mais comum entre as leucemias que acometem crianças (CARUSO *et al.*, 2006; MILANI *et al.*, 2010; PEDROSA *et al.*, 2002; UCKUN, *et al.*, 1998), com pico de incidência entre 2 a 5 anos de idade (FADERL *et al.*, 1998). Caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de linfoblastos e seus progenitores (CHAMPLIN *et al.*, 1989). As várias combinações de antígenos de superfície encontrados sobre os precursores de linfócitos (UCKUN *et al.*, 1998) permitem a distinção imunológica dos tipos de LLA devido ao reconhecimento das diferentes fases dos linfoblastos leucêmicos B e T (LLA-B e LLA-T) (COX *et al.*, 2004; CHAMPLIN *et al.*, 1989). Embora a etiologia ainda seja muito vaga, estudos fornecem valiosas pistas (RAIMONDI, 1993), enfatizando fatores como uso de hormônios, drogas e doenças genéticas como possíveis causas da doença (BIONDI *et al.*, 2000; ELMAN *et al.*, 2006; UCKUN *et al.*, 1998; WIEMELS, 1999). A confirmação citogenética permite a definição do diagnóstico (QUIXABEIRA *et al.*, 2008) que se baseia, na análise morfológica e citoquímica das células neoplásicas (FARIAS *et al.*, 2004; HAMERSCHLAK, 2008), fornecendo informações como por exemplo demonstração dos fatores etiológico, confirmação do diagnóstico, indicação do prognóstico, entre outros (QUIXABEIRA *et al.*, 2008). O diagnóstico baseado na análise morfológica e citoquímica das células neoplásicas permite a identificação do tipo celular facilitando o prognóstico da doença (FARIAS *et al.*, 2004). O tratamento da LLA é prolongado, variando de dois a três anos. Os protocolos são constituídos de cinco grandes fases: indução da remissão, intensificação e consolidação, reindução, prevenção da leucemia no sistema nervoso central (SNC) e continuação ou manutenção da remissão (ELMAN *et al.*, 2006; PEDROSA *et al.*, 2002). Embora a sobrevivência de crianças leucêmicas tenha melhorado ainda existe uma grande porcentagem de recaída havendo a necessidade de tratamentos mais intensificados (LEE *et al.*, 2009). Devido a relevância da doença para a população, este trabalho tem como objetivo fazer um levantamento retrospectivo da bibliografia nacional e internacional sobre Leucemia Linfóide Aguda em crianças, com informações sobre a história da doença, diagnóstico e quais as formas de tratamento disponíveis para a doença.

ABSTRACT

The Acute Lymphoid Leukemia (ALL) is the most common form of leukemia among children (CARUSO *et al.*, 2006; MILANI *et al.*, 2010; PEDROSA *et al.*, 2002; UCKUN, *et al.*, 1998), with incidence peak between 2 to 5 years of age (FADERL *et al.*, 1998). It is characterized by the excessive accumulation of lymphoblasts and its progenitors (CHAMPLIN *et al.*, 1989). The various combinations of antigens found on the surface of lymphocyte precursors (UCKUN *et al.*, 1998) allow the immunological distinction of the types of ALL due to the recognition of different stages of leukemic B and T lymphoblasts (ALL-B e ALL-T) (COX *et al.*, 2004; CHAMPLIN *et al.*, 1989). Although the etiology is still very vague, studies provide valuable clues (RAIMONDI, 1993) , emphasizing factors such as the use of hormones, drugs and genetic diseases as possible causes of the disease (BIONDI *et al.*, 2000; ELMAN *et al.*, 2006; UCKUN *et al.*, 1998; WIEMELS, 1999). Cytogenetic confirmation allows the definition of diagnosis (QUIXABEIRA *et al.*, 2008), based on morphological and cytochemical analysis of neoplastic cells (FARIAS *et al.*, 2004; HAMERSCHLAK, 2008), providing information such as demonstration of etiologic factors, confirmation of the diagnosis, prognosis indication, among others (QUIXABEIRA *et al.*, 2008). The diagnosis based on morphological and cytochemical analysis of neoplastic cells enables the identification of cell type to make easy the disease prognostic (FARIAS *et al.* 2004). The ALL treatment is prolonged, ranging from two to three years. The protocols consist of five major phases: remission induction, intensification and consolidation, reinduction, prevention of leukemia in the central nervous system (CNS) and continuation or maintenance of remission (ELMAN *et al.*, 2006; PEDROSA *et al.*, 2002). Although survival has improved in leukemic children there is a large percentage of relapse there is a need for further enhanced treatment (LEE *et al.*, 2009). Due to the relevance of the disease in the population, this paper aims to make a retrospective survey of national and international literature on Acute Lymphoblastic Leukemia in children with information about the history of the disease, diagnosis, and what forms of treatment available for the disease.

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é a forma mais comum entre as leucemias que acometem crianças (CARUSO *et al.*, 2006; MILANI *et al.*, 2010; PEDROSA *et al.*, 2002; UCKUN, *et al.*, 1998), e é uma das principais causas de mortalidade infantil em países desenvolvidos (CHOI *et al.*, 2007).

A LLA é caracterizada pelo acúmulo excessivo de linfoblastos e seus progenitores (CHAMPLIN *et al.*, 1989).

A classificação da LLA pode ser feita de acordo com suas características morfológicas e imunológicas. A classificação morfológica reconhece três subtipos: L1, L2 e L3 (CHAMPLIN *et al.*, 1989). A combinação de antígenos de superfície encontrados sobre os precursores de linfócitos (UCKUN *et al.*, 1998), permite a distinção imunológica dos tipos de LLA como linfoblastos leucêmicos B e T (LLA-B e LLA-T) (COX *et al.*, 2004; CHAMPLIN *et al.*, 1989).

A etiologia da LLA ainda permanece desconhecida, mas vários fatores epidemiológicos são enfatizados como possíveis causadores (BIONDI *et al.*, 2000; ELMAN *et al.*, 2006; UCKUN *et al.*, 1998; WIEMELS, 1999).

A incidência anual da LLA (20,0 milhões) é o dobro da taxa da LMA (Leucemia Mielóide Aguda) (10,0 milhões). Ambas LLA e LMA ocorrem mais freqüentemente no sexo feminino que no sexo masculino. As taxas de LLA e LMA em crianças brancas são superiores às taxas de negros (FELIX *et al.*, 1999).

Anormalidades citogenéticas são identificadas em 80% dos casos de leucemia linfóide aguda, incluindo tanto anormalidades numéricas quanto estruturais (QUIXABEIRA *et al.*, 2008). As anormalidades podem ser divididas em duas principais categorias, aquelas que incluem alterações cromossômicas estruturais e aquelas associadas às alterações de expressão gênica (QUIXABEIRA *et al.*, 2008).

O diagnóstico das leucemias agudas é um argumento de contínua evolução. Ele baseia-se na análise morfológica e citoquímica das células neoplásicas e nos estudos imunofenotípicos, permitindo avançar na identificação de determinados

subgrupos dificilmente classificáveis do ponto de vista morfológico (FARIAS *et al.*, 2004).

No Brasil, na década de 1980, deu-se início ao primeiro protocolo brasileiro multicêntrico de tratamento da LLA infantil, formando-se assim o Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento de Leucemia Linfóide Aguda na Infância (GBTLI-LLA-80). Desde então, estudos multicêntricos foram realizados e concluídos, podendo-se observar uma crescente possibilidade de cura para a criança portadora de LLA no Brasil (ELMAN *et al.*, 2006).

O tratamento é prolongado, variando de dois a três anos. Os protocolos terapêuticos modernos invariavelmente são constituídos de cinco grandes fases: indução da remissão, intensificação consolidação, reindução, prevenção da leucemia no sistema nervoso central (SNC) e continuação ou manutenção da remissão (ELMAN *et al.*, 2006; PEDROSA *et al.*, 2002).

Uma das primeiras contribuições da terapêutica é a observação da remissão completa a fim de proporcionar o prolongamento significativo da sobrevivência. Outra observação importante é a constatação de que a proporção de remissão é melhor se os agentes forem combinados em vez de usados isoladamente (MAUER, 1980).

Mesmo com a melhora drástica na sobrevivência de crianças com LLA, cerca de 20-30% desses pacientes ainda têm uma recaída exigindo tratamento mais intensificado como o transplante de células hematopoiéticas (HCT), para atingir a cura (LEE *et al.*, 2009).

2 OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo fazer um levantamento retrospectivo da bibliografia nacional e internacional sobre Leucemia Linfóide Aguda em crianças, com informações sobre a história da doença, diagnóstico verificando quais as formas de tratamento disponíveis para a doença, possibilitando indicar o menos agressivo e que apresente melhor resultado, correlacionando com as causas da doença, devido a relevância da doença para a população.

3 METODOLOGIA

Para esse trabalho foi realizada uma revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados PUBMED, SCIENCE DIRECT e PORTAL DA CAPES; sendo selecionados artigos publicados nos últimos trinta anos, incluindo as referências bibliográficas clássicas para a contribuição histórica do tema, abordando a LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA EM CRIANÇAS: REVISÃO HISTÓRICA, DIAGNÓSTICO E ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) leucemia linfóide; 2) leucemia linfóide aguda; 3) leucemias em crianças; 4) tratamentos para leucemia linfóide aguda; 5) diagnóstico para leucemia linfóide aguda. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa.

4 REVISÃO DA LITERATURA

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA), neoplasia primária de medula óssea (ELMAN *et al.*, 2006), é a forma mais comum entre as leucemias que acometem crianças (CARUSO *et al.*, 2006; MILANI *et al.*, 2010; PEDROSA *et al.*, 2002; UCKUN *et al.*, 1998), com pico de incidência entre 2 a 5 anos de idade (FEDREL *et al.*, 1998). Esta doença é uma das principais causas de mortalidade infantil em países desenvolvidos (CHOI *et al.*, 2007). Nos Estados Unidos a incidência de LLA é de aproximadamente 3,4 casos por 100.000 crianças (PEDROSA *et al.*, 2002).

Essa doença hematológica constitui cerca de um terço de todas as neoplasias malignas de crianças (PEDROSA *et al.*, 2002). A taxa de incidência do câncer infantil cresce em torno de 1% ao ano. Este crescimento é proporcional ao crescimento da taxa de mortalidade e estima-se que a taxa de cura global esteja em torno de 85% (RODRIGUES *et al.*, 2003).

A LLA é caracterizada pelo acúmulo excessivo de linfoblastos e seus progenitores (CHAMPLIN *et al.*, 1989), ou seja, substituição dos elementos medulares e sangüíneos normais por células imaturas ou indiferenciadas denominadas blastos (ELMAN *et al.*, 2006), que estão presentes em grande número na medula óssea, no timo e nos gânglios linfáticos (FARIAS *et al.*, 2004). Esta malignidade linfóide está inserida em um grupo de doenças que variam segundo a morfologia, citogenética e características imunológicas das células transformadas (UCKUN *et al.*, 1998).

É freqüente que aos primeiros sinais do câncer a criança não se mostre tão severamente doente, podendo atrasar o seu diagnóstico. Uma anamnese bem feita e um exame físico minucioso podem, algumas vezes, flagrar a doença ainda no início (RODRIGUES *et al.*, 2003). A supressão da hematopoiese na medula óssea caracteriza os sintomas clínicos mais comuns que são anemia, a qual se manifesta com palidez, fraqueza e cansaço excessivo. Em casos de pacientes com neuropatias podem ocorrer hemorragias, petéquias, equimoses e epistaxes, devido infiltração da medula óssea, e podem levar a uma maior predisposição a infecções bacterianas (ECKER *et al.*, 2009).

A classificação da LLA pode ser feita de acordo com suas características morfológicas e imunológicas (CHAMPLIN *et al.*, 1989). O Grupo Cooperativo Franco-Americano-Britânico (FAB) propôs um critério para uniformizar a classificação das LA, baseado na morfologia da célula normal com o seu equivalente leucêmico, reconhecendo subtipos que refletem o grau de maturação e a linhagem celular comprometida (LUSIS, 2000). A classificação morfológica reconhece três subtipos: L1 que é o subtipo mais comum em crianças e consiste de pequenos linfoblastos uniformes; L2 caracterizado por grandes linfoblastos pleomórficos, é mais comum em adultos e L3 que ocorre normalmente em crianças ou jovens adultos é semelhante ao Linfoma de Burkitt (CHAMPLIN *et al.*, 1989) que é o linfoma de pequenas células não clivadas (BLUM *et al.*, 2004).

TABELA 1 - Perfil Morfológico da LLA

TIPO DE LLA	INCIDÊNCIA	CARACETÍSTICAS
L1	mais comum em crianças	consiste de pequenos linfoblastos uniformes
L2	mais comum em adultos	caracterizada por grandes linfoblastos pleomórficos
L3	mais comum em crianças ou jovens adultos	caracterizada por pequenas células não clivadas, é semelhante ao Linfoma de Burkitt

As células leucêmicas expressam várias combinações de antígenos de superfície que são encontrados normalmente sobre os precursores de linfócitos em diferentes estágios de maturação (UCKUN *et al.*, 1998). Essa expressão permite a distinção imunológica dos tipos de LLA devido ao reconhecimento das diferentes fases dos linfoblastos leucêmicos B e T (LLA-B e LLA-T) bem como e do desenvolvimento celular (COX *et al.*, 2004; CHAMPLIN *et al.*, 1989). A célula B é um dos tipos de linfócitos que constituem o sistema imune adaptativo. Apresenta um importante papel na imunidade humoral através da produção de anticorpos contra antígenos. A maior parte dos casos de LLA surge a partir da linhagem B, onde existe a expressão de um antígeno comum a LLA (CALLA), antígenos de diferenciação celular de linhagem B, e rearranjo de genes de imunoglobulina (CHAMPLIN *et al.*, 1989; MESQUITA *et al.*, 2009). As células T são os principais efetores da imunidade celular, e, possui receptores de célula T permitindo uma grande variedade de reconhecimento a antígenos (UCKUN *et al.*, 1998).

As células humanas de linhagem B estão presentes em múltiplos locais no início do desenvolvimento fetal (LeBIEN, 2000). As leucemias de linhagem B foram divididas de acordo com os estágios de diferenciação normal dos progenitores B na medula óssea, classificando-se em: pró-B, comum, pré-B e B-maduro. A LLA do tipo pró-B representa 5% dos casos pediátricos e expressam HLA-DR, Terminal Desoxinucleotidil Transferase (TdT), CD34, CD19 e CD22(c) (FARIAS *et al.*, 2004; LeBIEN, 2000). A LLA do tipo comum, CALLA, é uma endopeptidase neutra, que quando positivo pode ser classificado com base na expressão de imunoglobulinas citoplasmáticas (CHAMPLIN *et al.*, 1989). A CALLA expressa CD10, que causa um impacto favorável no prognóstico, CD22(c), CD19 e/ou CD20. Representa 75% dos casos da LLA infantil (FARIAS *et al.*, 2004). Quando ocorre a falta de imunoglobulina citoplasmática designa-se a pré-B (CHAMPLIN *et al.*, 1989). A leucemia pré-B possui o receptor de células pré-B na superfície celular (LeBIEN, 2000), expressa cadeia citoplasmática, em adição a CD19 (FARIAS *et al.*, 2004; LeBIEN, 2000), CD20 e CD10, representando, aproximadamente, 15% das crianças com LLA (FARIAS *et al.*, 2004). Finalmente, células que apresentam um fenótipo incomum caracterizando-se pela expressão de antígenos de superfície das células B maduras e cadeias leves de imunoglobulinas de superfície de membrana (Smlg) são classificadas como

células do tipo B maduras (CHAMPLIN *et al.*, 1989; FARIAS *et al.*, 2004). Este tipo está presente em 2% das crianças. Os blastos apresentam as mesmas características morfológicas e translocações cromossômicas associadas à célula maligna do linfoma de Burkitt. Este tipo de leucemia apresenta prognóstico desfavorável, pois há elevada incidência de envolvimento no sistema nervoso central (SNC), resposta deficiente à terapia e sobrevida abreviada (FARIAS *et al.*, 2004).

Prognóstico de leucemia de células T na infância é relativamente pobre e pode ser atribuído em parte à hiperleucocitose e freqüente envolvimento do SNC (RAIMONDI, 1993).

Casos originados da linhagem T expressam o receptor de rosetas-E ou outros antígenos de linhagem T e geralmente o CALLA está ausente. Na maioria dos casos, um ou mais receptores de célula T são reorganizados (CHAMPLIN *et al.*, 1989). As LLAs de linhagem T dividem-se em três subgrupos, baseado na expressão do antígeno de diferenciação da célula T: LLA pré-T, T-intermediário e T maduro. (CHAMPLIN *et al.*, 1989; FARIAS *et al.*, 2004). Em casos de ausência de células B ou T denomina-se LLA nula (CHAMPLIN *et al.*, 1989). Na LLA pré-T, as células expressam CD3 no citoplasma, mas não na superfície celular, expressando caracteristicamente CD7, CD2, CD5 e TdT. Na LLA do tipo T-intermediário, as células passam a expressar fortemente CD3c, CD2, CD1a e podem co-expressar CD4 e CD8. Na LLA do terceiro grupo, o T maduro, corresponde aos timócitos medulares, expressando CD2, CD5, CD7, CD3, sendo duplamente positiva para CD4 e CD8 (FARIAS *et al.*, 2004; UCKUN *et al.*, 1998).

TABELA 2 - Perfil Imunológico da LLA

	LINHAGEM B	LINHAGEM T
MARCADORES		
CD1	-	+
CD2	-	+
CD3	-	+
CD3c	-	+
CD4	-	+
CD5	-	+
CD7	-	+
CD8	-	+
CALLA (CD10)	+	-
CD10	+	-
CD20	+	-
CD22	+	-
CD34	+	-
TdT	-	+

Legenda: + indica a presença do marcador nas respectivas linhagens; – indica a ausência do marcador nas respectivas linhagens.

A distribuição dos subtipos imunológicos varia entre crianças e adultos, as crianças têm uma maior proporção de células B e CALLA positivas, considerando que os adultos são mais propensos a ter células T e LLA nula (CHAMPLIN *et al.*, 1989).

O fenótipo T está presente em 25% dos adultos (FARIAS *et al.*, 2004) e 15% das crianças com LLA (RAIMONDI, 1993), e ocorre com grande frequência em indivíduos do sexo masculino, associando-se a elevada leucometria, massa

mediastínica e envolvimento no SNC (FARIAS *et al.*, 2004). A linhagem T de LLA em crianças está associada com vária desfavorável, portanto, não é surpreendente que as crianças com linhagem T tenham um pior prognóstico do que as crianças com a linhagem B de LLA (UCKUN *et al.*, 1998).

Em alguns casos, durante a distinção das linhagens B e T pode-se detectar a expressão de antígenos de superfície de ambos os subgrupos. Por exemplo, rearranjo de imunoglobulina gênica podem ocorrer em linhagem de células T. Por outro lado, alguns casos de linhagem B podem expressar receptor de linhagem T. Possivelmente, estas leucemias refletem a transformação de um progenitor linfóide com o potencial de se diferenciarem tanto em células T quanto em células B (CHAMPLIN *et al.*, 1989).

Estudos investigatórios mostram resultados promissores no uso de hipermetilação de sítios de CpG como biomarcadores para a identificação de subgrupos de LLA na infância e assim obter melhor prognóstico de progressão da doença. Mais recentemente, análises de metilação em grande escala foram utilizadas para distinguir células normais de células leucêmicas podendo também diferenciar os tipos de leucemia. Além disso, o estado de metilação de um único gene, DDX51, foi encontrado diferenciando células B de células T (MILANI *et al.*, 2010).

Uma abordagem mais ampla tem sido utilizada para classificar a LLA por suas características citogenéticas, tanto numéricas quanto estruturais (RAIMONDI, 1993).

4.1 ETIOLOGIA

Estudos de isoenzimas, marcadores imunológicos, e outras expressões do fenótipo celular fornecem valiosas pistas para a etiologia da LLA (RAIMONDI, 1993). Porém, a etiologia da LLA ainda é muito vaga, embora vários fatores epidemiológicos sejam enfatizados como possíveis causas, como por exemplo, o uso de hormônios de crescimento exógenos, exposição a drogas antineoplásicas, doenças genéticas hereditárias (como Síndrome de Down, ataxia-teleangiectasia),

fatores imunológicos e exposições a alguns vírus (BIONDI *et al.*, 2000; ELMAN *et al.*, 2006; UCKUN *et al.*, 1998; WIEMELS, 1999). Esses fatores ainda permanecem controversos na causa da LLA. Numa revisão mais detalhada não foi encontrada nenhuma relação entre a exposição à radiação e incidência de LLA (UCKUN *et al.*, 1998). Estudos epidemiológicos de genética molecular demonstram que a maioria dos casos de mutação genética causadoras de leucemia infantil surge ainda no período intra-útero (BIONDI *et al.*, 2000; WIEMELS, 1999), e que exista um segundo evento após o nascimento, como por exemplo, infecções, capazes de desencadear a doença (WIEMELS, 1999).

A ataxia telangiectasia (AT) é uma desordem autossômica recessiva que parece ser um fator etiológico verdadeiro, pois os pacientes com AT têm um risco aumentado de desenvolver linfomas, incluindo os de linhagem T. Translocações envolvendo receptor de células T (TCR) loci são relatados em pacientes com AT, mas curiosamente, as translocações mais freqüentes parecem envolver diferentes regiões dentro do locus TCR em comparação com aqueles observados em pacientes com linhagem T sem AT (UCKUN *et al.*, 1998).

Crianças com Síndrome de Down (SD) possuem um maior risco de apresentarem LLA (CHESSELLS *et al.*, 2001; WHITLCK, 2006). Possuem até 20 vezes mais chance de desenvolverem a doença quando em comparação com crianças não portadoras de SD (MILANGE *et al.*, 2009; WHITLCK, 2006).

A base para o aumento da ocorrência em crianças com SD ainda não é conhecida. Estudos epidemiológicos recentes investigaram crianças leucêmicas portadoras de SD e relataram uma significativa correlação negativa mostrando que essas crianças desenvolvem infecções precoces em relação às crianças não portadoras de SD (WHITLCK, 2006).

A história natural de leucemia em crianças com SD sugere que a trissomia do cromossomo 21 contribui diretamente para a transformação maligna de células hematopoiéticas (MALINGE *et al.*, 2009). A trissomia do cromossomo 21 pode ser fator causal do risco acrescido de LLA em pacientes com SD observando-se que essa anomalia é a mais comum das anormalidades numérica em LLA. Um levantamento citogenético mostrou um aumento do número de cópias do

cromossomo 21 presente em mais de 20% dos casos, quer isoladamente ou em combinação com outras anormalidades citogenéticas (WHITLCK , 2006).

Segundo Chessells e colaboradores em 2001, um exame de imunofenotipagem revelou que crianças com síndrome de Down apresentam em comum o fenótipo pré-B CD10/CD19 positivos e não houve casos de LLA T ou pré-B CD10 negativo/CD19 positivo.

Outro achado é a ocorrência de leucemia na infância iniciada por um evento mutagênico ainda no útero. Isso corre devido a rearranjos ALL1/MLL/HRX que forneceram a evidência direta de oncogênese no útero. Estudos moleculares mostram que gêmeos idênticos com leucemia abrigam o gene rearranjado corroborando que haja um rearranjo adquirido no útero. Na verdade, a detecção de um clone idêntico de rearranjo do gene ALL1/MLL/HRX de células leucêmicas de ambos os gêmeos forneceram provas para um único evento clonal na vida uterina, gerando clones leucêmicos com metástase para o outro gêmeo através da placenta, anastomoses ou atravessando a circulação materna e alcançando o segundo gêmeo. A presença da fusão ALL1/MLL/HRX em um tipo de células sensíveis parece ser suficiente para induzir a leucemia. É provável que essa fusão ocorra mais frequentemente durante o desenvolvimento fetal, sendo responsável pela alta incidência desta anormalidade genética em crianças com leucemia (BIONDI *et al.*, 2000).

Algumas infecções que ocorrem durante o primeiro ano de vida podem favorecer o estresse imunológico quando confrontados com infecções tardias. Este fenômeno poderia conduzir a um segundo evento molecular, necessário para promover o processo maligno, explicando o pico da LLA entre crianças de 2-5 anos de idade (MESQUITA *et al.*, 2009).

Pacientes com LLA possuem risco de desenvolver trombose numa frequência entre 1% e 36% podendo complicar o curso do tratamento. Essa variação de porcentagem é muito grande se relacionada a diversos fatores, tais como diferentes definições de trombose (sintomático ou assintomático), métodos de diagnóstico para a detecção, desenho do estudo e diferenças no protocolo de tratamento (CARUSO *et al.*, 2006).

A incidência anual da LLA (20,0 milhões) é o dobro da taxa da LMA (Leucemia Mielóide Aguda) (10,0 milhões). Ambas LLA e LMA ocorrem mais freqüentemente no sexo feminino que no sexo masculino. As taxas de LLA e LMA em crianças brancas são superiores às taxas de negros (FELIX *et al.*, 1999).

4.2 ALTERAÇÕES GENÉTICAS

As categorias genotípicas da maioria das leucemias podem ser presumidas com base na detecção de marcadores moleculares por meio da imunofenotipagem (QUIXABEIRA *et al.*, 2008).

A confirmação citogenética das leucemias permite a definição do diagnóstico, e uma melhor classificação das desordens leucêmicas, possibilitando uma melhor dedução sobre o prognóstico destas enfermidades a caracterização dos diferentes estágios e a possibilidade de remissão. Além disso, a confirmação citogenética pode fornecer várias outras informações, como: clonalidade celular na neoplasia hematopoiética; evidência da linhagem celular do clone neoplásico; indicação dos mecanismos de leucemogênese; demonstração de fatores etiológicos implicados no processo neoplásico; confirmação do diagnóstico; informação sobre a classificação e estadiamento da neoplasia; indicação de prognóstico; evidência da regressão da doença; acompanhamento de transplantes de medula óssea (QUIXABEIRA *et al.*, 2008).

Anormalidades citogenéticas são identificadas em 80% dos casos de leucemia linfóide aguda, incluindo tanto anormalidades numéricas quanto estruturais (QUIXABEIRA *et al.*, 2008).

Células leucêmicas apresentam características imunofenotípicas de células normais, porém, bloqueadas em um estágio de maturação. Fenótipos aberrantes de células leucêmicas misturam determinantes antigênicos de linhagens celulares (mielóide/linfóide), assincronia de expressão gênica, fenótipos ectópicos e diferenciação anormal, dentre outras características. Estes fenótipos aberrantes

traduzem as anormalidades genéticas presentes nestas células (QUIXABEIRA *et al.*, 2008).

As anormalidades cromossômicas de uma LLA são eficientes não só para um diagnóstico mais fidedigno, mas também para a compreensão dos mecanismos envolvidos na malignidade da doença hematológica, além de permitirem encontrar genes de importância biológica (FARIAS *et al.*, 2004). As anormalidades genéticas que ocorrem nas leucemias podem ser divididas em duas principais categorias, aquelas que incluem alterações cromossômicas estruturais, principalmente translocações e inversões, e aquelas associadas às alterações de expressão gênica (QUIXABEIRA *et al.*, 2008).

Translocação é uma anomalia cromossômica que pode ocasionar mudança de região regulatória de um gene para outro, localizado em um mesmo cromossomo ou em cromossomos diferentes, com conseqüente alteração do nível de expressão do gene translocado ou do gene quimérico (QUIXABEIRA *et al.*, 2008).

As translocações mais freqüente na linhagem B são t (1; 19) t (4; 11), t (11; 14), t (9; 22). Em células de linhagem T, ocorrem translocações perto do gene do receptor de células T no cromossomo 14, incluindo t (14; 14), e t (10, 14) (CHAMPLIN *et al.*, 1989; MILANI *et al.*, 2010).

Translocações como t(4;11) (q21;q23) e t(9;22) (q34;q11) têm sido bastante estudadas e associadas a taxas de cura bastante diminuídas. A t(4;11) está freqüentemente presente em crianças abaixo de um ano de idade, com hiperleucocitose e doença extramedular. Essa translocação possui um alto risco resultando em uma massa de células leucêmicas capazes de se proliferar rapidamente podendo infiltrar órgãos e áreas protegidas, como o Sistema Nervoso Central (MIRRO *et al.*, 1986).

Anormalidades genéticas favoráveis associadas com precursores B envolvem a hiperdiploidia (mais de 50 cromossomos) encontrada em cerca de 20% das crianças com LLA (FARIAS *et al.*, 2004; HAMERSCHLAK, 2008). A hiperdiploidia provoca maior sensibilidade dos blastos à quimioterapia. Acredita-se que este fato esteja relacionado a achados in vitro de apoptose espontânea destas células e à sua sensibilidade em acumular altas doses de metotrexato. Pacientes hiperdiplóides

possuem três a quatro cópias do cromossomo 21, a qual expressa um gene que codifica a redução do transporte de folato. (HAMERSCHLAK, 2008).

Os rearranjos recorrentes associados com pior prognóstico ocorrem em uma frequência mais baixa: t (1, 19), presente em 5-6% dos casos; p190 tipo t (9 ; 22) BCR/ABL, em 3 a 5%, e t (4; 11), detectado em 2-5% dos casos pediátricos de LLA tipo B e em mais de 50-85% dos casos de LLA tipo B lactentes não desmamados (MESQUITA *et al.*, 2009).

Na t(9; 22), conhecida como cromossomo Philadelphia (Ph), a fusão gênica BCR-ABL codifica uma proteína quimérica com atividade tirosinoquinase muito elevada, resultando em proliferação celular e leucemogênese. O cromossomo Ph está presente em 30% dos pacientes adultos com LLA e em 3% a 5% dos casos pediátricos. Quase todos os casos de LLA Ph+ estão associados ao imunofenótipo de linfócitos pré-B (FARIAS *et al.*, 2004). Embora originalmente considerado específico para a leucemia mielóide crônica (LMC), o Ph tem sido relatado em várias leucemias agudas incluindo LLA na infância. Ele fornece informação sobre os padrões de diferenciação de células-tronco e sua presença pode sugerir um prognóstico indicador em leucemias agudas. (PRIEST *et al.*, 1980). Pacientes com cromossomo Ph fusão MLL-AF4 possuem doença de altíssimo risco. Existe, no entanto, uma marcante influência da idade. No caso do cromossomo Ph, o prognóstico é péssimo em adolescentes e adultos jovens não tratados com associação de quimioterapia e inibidores de tirosinoquinase, mas relativamente mais brando em crianças entre 1 e 9 anos de idade com baixas contagens de leucócitos ao diagnóstico. A fusão MLL-AF4 é indicativo de pior diagnóstico em crianças abaixo de 1 ano, comparando com as acima de 1 ano de idade (HAMERSCHLAK, 2008).

Outras modificações cromossômicas, como deleções (perda de um fragmento cromossômico) ou inversões (reorganização de um fragmento dentro do cromossomo), também estão envolvidas no aparecimento das leucemias (QUIXABEIRA *et al.*, 2008).

Alguns mecanismos moleculares, além de grandes aberrações cromossômicas também são passíveis de contribuir para a conversão de linfócitos em célula leucêmicas. Um exemplo é a metilação do DNA, que ocorre mais

freqüentemente em resíduos de citosina em sítio de CpG, desempenhando um importante papel no controle da estrutura da cromatina e da expressão gênica. A metilação de sítios de CpG em regiões promotoras de genes regula a alteração da estrutura da cromatina por interações diretas entre sítios de CpG e fatores de transcrição (MILANI *et al.*, 2010).

4.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das leucemias agudas é um argumento de contínua evolução, pois permite a identificação do tipo celular envolvido na leucemogênese, essencial para orientar a terapêutica e determinar o prognóstico (FARIAS *et al.*, 2004). Baseia-se na análise morfológica e citoquímica das células neoplásicas e nos estudos imunofenotípicos por citometria de fluxo, permitindo avançar na identificação de determinados subgrupos dificilmente classificáveis do ponto de vista morfológico (FARIAS *et al.*, 2004; HAMERSCHLAK, 2008). O envolvimento do sistema nervoso deve ser avaliado através do estudo do líquido cefalorraquidiano (HAMERSCHLAK, 2008).

Em 1985, em Roma, foi definido pela primeira vez o critério da presença de blastos no líquido e a determinação do “cut off” da quantidade; 5 células por microlitro diagnosticava neuroleucemia. A correta valorização da avaliação do Líquor ao diagnóstico depende da análise quimiocitológica (ECKER *et al.*, 2009).

De acordo com os critérios do grupo cooperativo Franco-Americano-Britânico (FAB) o diagnóstico de LA é feito quando ao menos 30% das células nucleadas da medula óssea são blastos; se existe predomínio de células eritróides, e se existem as características da leucemia promielocítica hipergranular não é necessário haver 30% de blastos, já que a célula leucêmica é o promielócito (LUSIS *et al.*, 2000).

O hemograma pode revelar anemias normocítica e normocrômica e trombocitopenia. Ocasionalmente a contagem de leucócitos é alta, mas freqüentemente normal ou diminuída. Os blastos são raros ou ausentes em

pacientes leucopênicos, mas em casos de leucocitose podem ser numerosos, chegando a constituir maioria (FARIAS *et al.*, 2004).

O Mielograma geralmente é hipercelular, com hipercelularidade em maior ou menor grau das outras séries (LOPES, 2006).

O diagnóstico da LLA fundamenta-se na demonstração de mais de 25% de linfoblastos na medula óssea. A medula encontra-se hipercelular com substituição dos espaços adiposos e elementos medulares normais por células leucêmicas, com precursores mielóides e eritróides residuais de aspecto normal e megacariócitos diminuídos ou ausentes (FARIAS *et al.*, 2004).

A imunofenotipagem, definida por Mendelssohn em 1979, é útil tanto no diagnóstico, classificação, prognóstico, estadiamento, monitoramento, como na caracterização fenotípica das células hematopoiéticas patológicas. Ela avalia as propriedades celulares. A técnica, que requer o isolamento das células hematopoiéticas do sangue periférico ou da medula óssea, utiliza anticorpos monoclonais marcados com fluorescência para analisar qualitativa e quantitativamente padrões de expressão de antígenos em populações celulares de interesse. A metodologia permite a análise simultânea das propriedades físicas e químicas de tais células (QUIXABEIRA *et al.*, 2008).

A distinção entre células hematopoiéticas patológicas e células normais é baseada nos padrões fenotípicos que diferenciam tais populações celulares (QUIXABEIRA *et al.*, 2008).

Células leucêmicas apresentam características imunofenóticas de células normais, porém, bloqueadas em um estágio de maturação. Fenótipos aberrantes de células leucêmicas misturam determinantes antigênicos de linhagens celulares (mielóide/linfóide), assincronia de expressão gênica, fenótipos ectópicos e diferenciação anormal, dentre outras características. Estes fenótipos aberrantes traduzem as anormalidades genéticas presentes nestas células (QUIXABEIRA *et al.*, 2008).

4.4 TRATAMENTO

A história da cura da leucemia iniciou-se na metade do século passado com o famoso trabalho do Dr. Sidney Farber, publicado no *New England Journal of Medicine*, em 1948, em que ele descreve uma sobrevida de mais de cinco anos em 50 crianças portadoras de Leucemia linfóide aguda. Infelizmente representava menos de 1% de todas as crianças tratadas (PEDROSA *et al.*, 2002).

No século XX houve um notável progresso não só em relação a um melhor conhecimento, mas também quanto ao tratamento do câncer infantil, principalmente as leucemias (CARIO *et al.*, 2005; PEDROSA *et al.*, 2002) resultando em sobrevida livre de doença em cerca de 80% (HOLLEMAN *et al.*, 2006).

Até a metade do século passado, as leucemias eram consideradas, universalmente, doenças fatais (PEDROSA *et al.*, 2002). Apesar deste progresso a resistência terapêutica, ainda constitui um grande obstáculo para o sucesso do tratamento em um número significativo de crianças (HOLLEMAN *et al.*, 2006).

No Brasil, na década de 1980, deu-se início ao primeiro protocolo brasileiro multicêntrico de tratamento da LLA infantil, formando-se assim o Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento de Leucemia Linfóide Aguda na Infância (GBTLI-LLA-80). Desde então, estudos multicêntricos foram realizados e concluídos, podendo-se observar uma crescente possibilidade de cura para a criança portadora de LLA no Brasil, com curvas de sobrevida livre de eventos para todos os grupos de risco que saíram de 50% no GBTLI-LLA-80 para índices de 70% no GBTLI-LLA-93 (ELMAN *et al.*, 2006).

O desenvolvimento de combinações terapêuticas, utilizando diversas drogas citotóxicas com ou sem transplante de célula-tronco, tem aumentado o percentual de cura da criança portadora de Leucemia linfóide aguda em mais de 80% (HOLLEMAN *et al.*, 2006; PEDROSA *et al.*, 2002). No entanto, para melhores resultados, deve-se escolher adequadamente o esquema quimioterápico com base na idade, quadro clínico, resultados laboratoriais e resposta ao tratamento inicial (HAMERSCHLAK, 2008).

O tratamento da LLA é prolongado, variando de dois a três anos. Embora os esquemas terapêuticos possam mudar de centro para centro, os protocolos modernos invariavelmente são constituídos de cinco grandes fases: indução da remissão, intensificação e consolidação, reindução, prevenção da leucemia no sistema nervoso central (SNC) e continuação ou manutenção da remissão (ELMAN *et al.*, 2006; PEDROSA *et al.*, 2002). A resposta à terapia de indução e consolidação de indução é determinada antes do tratamento. Existe a hipótese de que a resistência ao tratamento possa ser prevista antes do início do mesmo, permitindo o tratamento precoce da doença (CARIO *et al.*, 2005). A fase de indução deve incluir o tratamento ou prevenção da doença no sistema nervoso central que inclui a quimioterapia. Uma vez obtida a remissão, o paciente é submetido a ciclos de quimioterapia pós-remissão e posteriormente passa a usar medicamentos quimioterápicos, geralmente via oral, como manutenção por 2 a 3 anos (HAMERSCHLAK, 2008). Alguns protocolos adotaram como critério de risco, os dados clínico-laboratoriais pré-tratamento, adaptando a intensidade da quimioterapia e da radioterapia aos diferentes grupos, sendo aperfeiçoados continuamente (ELMAN *et al.*, 2006).

Embora haja efeitos colaterais, pelo conjunto dessas ações, a maioria das crianças portadoras de neoplasias é tratada com vistas à cura. Atualmente, cerca de 70% a 75% das crianças podem ser curadas com os protocolos de tratamento existentes (ELMAN *et al.*, 2006).

Grandes avanços têm sido feitos no tratamento da LLA na infância, com base na identificação de marcadores celulares. No entanto, cerca de 25% dos pacientes ainda não sobrevivem. O risco de recaída melhorou, e isso, é necessário para que o tratamento possa ser adaptado e a chance de sobrevivência torne-se maior (CARIO *et al.*, 2005).

Uma das causas de prognóstico desfavorável e que ocorre em 5% das LLA da infância é a presença do cromossomo Ph. Nestes casos, o uso de inibidores da tirosinoquinase juntamente com a quimioterapia e transplantes pode ser útil (HAMERSCHLAK, 2008).

A estratificação de risco adaptado ao tratamento é feita por meio de marcadores citogenéticos ou seus equivalentes moleculares. A resposta é avaliada citomorfologicamente verificando a redução de células leucêmicas no sangue periférico e da medula óssea após terapia de indução, ou molecularmente pela medição da doença residual mínima (DRM), após a indução consolidação. A medição da DRM baseia-se na detecção de imunoglobulina específica para a célula T por reação em cadeia da polimerase (PCR) (CARIO *et al.*, 2005).

As estratégias atuais para melhorar o tratamento de crianças foram destinadas a maximizar a eficácia do tratamento de acordo com o risco. Métodos confiáveis e precisos para o prognóstico são necessários para atingir o tratamento adequado. Identificação de fatores biológicos e fatores prognósticos têm ajudado na estratificação do pacientes de acordo com o risco. No entanto, outros métodos são necessários para identificar e tratar de forma mais eficaz os subgrupos de pacientes de alto risco que tem maior probabilidade de recaída, apesar da terapia intensiva (UCKUN *et al.*, 1998).

Para se ter uma idéia da complexidade do tratamento da LLA, citamos exemplos de drogas e tratamentos utilizados na indução e pós-indução: doxorrubicina endovenosa, asparaginase intramuscular, vincristina endovenosa, prednisona via oral, hidrocortisona intratecal, metotrexato via oral, no canal espinhal e endovenoso ou intramuscular, citarabina endovenosa e no canal espinhal, 6-mercaptopurina via oral, irradiação de sistema nervoso e inibidores de tirosinoquinase nos casos com presença do cromossomo Ph (HAMERSCHLAK, 2008).

LLA linhagem T é distinta da linhagem B não só biologicamente, mas também clinicamente. Embora a base para estas diferenças não seja bem compreendidas, as características clínicas são bastante úteis no prognóstico para orientar o tratamento adequado (UCKUN *et al.*, 1998).

Estudos geralmente descrevem resultados desfavoráveis para pacientes com linhagem T, mas relataram melhores resultados com o uso de protocolos de tratamento. Por exemplo, uso intensivo de quatro medicamentos, incluindo doxorrubicina e prednisona, juntamente com a profilaxia para SNC utilizando altas

doses de L-asparaginase. Relatos mostram resultado melhorado para pacientes com alto risco, incluindo aqueles com linhagem T. Pacientes com linhagem T tratados com poliquimioterapia, juntamente com irradiação craniana e metotrexato intratecal durante dois anos também apresentam resultados favoráveis atribuído à inclusão de L-asparaginase e doxorrubicina (UCKUN *et al.*, 1998).

Os medicamentos utilizados no tratamento da LLA possuem efeitos variados no organismo, como transtornos gastrintestinais, diminuição do apetite, sensação do gosto metálico, dentre outros (ELMAN *et al.*, 2006). Embora a sobrevivência de crianças com LLA tenha melhorado significativamente, cerca de 20-30% desses pacientes ainda tem uma recaída exigindo tratamento mais intensificado como o transplante de células hematopoiéticas (HCT), para ser curado (LEE *et al.*, 2009).

Embora o HCT seja reconhecido como tratamento potencialmente curativo, menos de um terço das crianças possui irmãos doadores. O HCT de doadores sem parentesco poderia ser outra opção para o tratamento. O HCT utilizando doador compatível mostrou melhor resultado quando comparado com a quimioterapia como terapia pós-remissão (LEE *et al.*, 2009).

Os tratamentos testados em crianças apresentam sobrevida livre de eventos em taxas de 20% a 35%. Em vários ensaios clínicos recentes, o metotrexato e a citarabina em altas doses, e a consolidação intensiva/terapia reindução parece ter melhorado os resultados. A eficácia de qualquer componente do tratamento é afetada pela estratégia terapêutica global. Assim, mesmo os ensaios clínicos incorporando metotrexato em altas doses, com ou sem citarabina tem geralmente produzido melhores resultados. Esses medicamentos quando combinados com etoposide e citarabina em altas doses causam uma redução de sobrevida devido a infecção gastrointestinal. Da mesma forma a toxicidade excessiva de tratamento causa óbitos, provavelmente devido à alta dose de daunorrubicina em crianças muito jovens. Ambos os estudos ressaltam a necessidade de estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos para melhorar a administração de medicamentos em crianças (BIONDI *et al.*, 2000).

Uma das primeiras contribuições da terapêutica é a observação da remissão completa a fim de proporcionar o prolongamento significativo da sobrevivência. É

evidente que esta observação é igualmente aplicável a outras formas de câncer. Outra observação importante é a constatação de que a proporção de remissão é melhor se os agentes foram combinados em vez de usados isoladamente. Isso faz com que a combinação quimioterápica seja uma prática recorrente (MAUER, 1980).

A remissão pode ser melhorada com a combinação de prednisona e vincristina. A adição de um agente de indução, antraciclina ou L-asparaginase, fornece uma vantagem com relação à proporção de pacientes que estão em remissão (MAUER, 1980).

A maioria dos pacientes alcançam remissão dentro de um período de quatro semanas. Uma rápida obtenção da remissão é um sinal de bom prognóstico, e pacientes que não atingem remissão em quatro semanas são considerados de alto risco. Pacientes que não atingem a indução da remissão inicial com uso de prednisona, vincristina e antraciclina podem alcançá-la com uma combinação de epipodophyllotoxin VM26 arabinoside e citosina com melhoria subsequente da duração da remissão. A incorporação dessas drogas mostra bons resultados nesta fase, pois assim quase todos os pacientes atingem a remissão completa (MAUER, 1980).

A LLA possui bom prognóstico, porém, foi observado que a quimioterapia pode causar efeitos agressivos na população infantil portadora de câncer. Além disso, pode deixar o organismo vulnerável e debilitado podendo causar efeitos como redução da ingestão calórica e protéica nas diversas fases da doença, por redução no apetite, dificuldades mecânicas, alterações no paladar, náuseas, vômitos, diarreias, e jejuns prolongados para exames pré ou pós- operatórios. Estudos avaliaram que, durante o ciclo da quimioterapia, crianças e adolescentes com câncer apresentaram redução de 40% a 50% na ingestão habitual. Isto se deve à existência de aversões alimentares e inapetência durante o tratamento antineoplásico, contribuindo para uma depleção nutricional muito mais intensa que poderá prejudicar a resposta terapêutica (ELMAN *et al.*, 2006).

Num ensaio feito por Holleman *et. al.*, 2006, utilizando tetrazólio-metil-tiazole (MTT), em células apoptóticas, foi demonstrado que crianças com LLA que apresentam resistência a uma única droga ou uma combinação de drogas (ou seja,

prednisolona, vincristina e L-asparaginase) têm um prognóstico significativamente pior.

A apoptose é a forma predominante de morte celular desencadeada por drogas em malignidades hematológicas. A via intrínseca converge a via apoptótica extrínseca ao nível de caspase-3 com ativação de subtipos de leucemia com um prognóstico relativamente desfavorável. A resistência celular está associada à diminuição da capacidade de induzir a apoptose em LLA pediátrica, e um dos fatores que contribui para a resposta ao tratamento são os diferentes subtipos de leucemia que podem ser um diferencial para a propensão a sofrer apoptose (HOLLEMAN *et al.*, 2006).

5 DISCUSSÃO

Desde a metade do século passado a LLA evoluiu de uma doença mal definida e intratável para uma doença que está entre as mais entendidas e as mais curáveis no início deste século, graças não somente ao melhor conhecimento da doença, e a introdução de novas drogas com protocolos terapêuticos adequados, sobretudo ao melhor tratamento de suporte (PREDROSA *et al.*, 2002).

A finalidade das classificações usadas é separar as leucemias linfóides das mielóides, principalmente quando os blastos são muito indiferenciados (FARIAS *et al.*, 2004).

A classificação franco-americana-britânica (FAB) permite um diagnóstico rápido, mas cuidados devem ser tomados na sua interpretação, pois os linfoblastos L2 são facilmente confundidos com mieloblastos M0 e M1 indiferenciados da LMA. Outro problema é que aproximadamente 10% dos pacientes com LLA têm uma população morfológicamente heterogênea de blastos: alguns L1 e outros L2. O uso de um tipo celular predominante para a classificação não leva em consideração essa diversidade (FARIAS *et al.*, 2004).

Sabe-se que a leucemia origina-se de uma célula progenitora hematopoiética com uma alteração genética específica, influenciando no crescimento celular e levando à transformação maligna. Durante muito tempo, utilizou-se a citogenética clássica para a identificação de anormalidades cromossômicas. Porém há casos em que os resultados obtidos não são confiáveis, seja porque as metáfases não representam as células tumorais por estarem presentes em número insuficiente ou mesmo inexistentes para a análise, ou porque as alterações submicroscópicas não são identificadas por esse método (FARIAS *et al.*, 2004).

O envolvimento do gene ALL1/MLL na maioria dos casos de LLA, abriu novas oportunidades para o diagnóstico, monitoramento, epidemiologia e estudos moleculares para desvendar os mecanismos biológicos básicos (BIONDI *et al.*, 2000).

A diversidade de tratamento oferecido para a LLA se deve à distinção biológica entre as linhagens T e B (UCKUN, *et al.*, 1998). Crianças com LLA de linhagem T apresentam falhas na terapia quando comparadas com crianças com linhagem B (HOLLEMAN *et al.*, 2006; UCKUN, *et al.*, 1998). Essas falhas podem ser atribuídas à presença de efeitos adversos que apresentam inúmeras características, tais como idade avançada, alta contagem de células brancas do sangue, e resistência a uma variedade de medicamentos. No entanto a intensificação de regimes de tratamento resultou em melhora notável para crianças com LLA de linhagem T. Apesar da linhagem T estar associada com uma expressão aberrante de genes de apoptose, as causas subjacentes de resistência às drogas ainda não foram totalmente determinadas (HOLLEMAN *et al.*, 2006).

As várias formas de tratamento da LLA acontecem devido aos efeitos colaterais variados gerados por ele (ELMAN *et al.*, 2006), a complexidade do tratamento para redução de riscos adversos associados com a linhagem T que têm sido superados progressivamente por regime de quimioterapia intensiva. Esses efeitos não podem ser justificados pelo uso intensivo dos quimioterápicos, fazendo com que haja um novo desafio de aplicar os nossos conhecimentos em expansão de regulação de células leucêmicas para o desenvolvimento de terapias, particularmente aquelas que visam especificamente as células leucêmicas. Esses agentes podem, teoricamente, ser usados para alterar a resposta da célula leucêmica por radiação ou uso dos quimioterápicos. A utilização de diferentes estratégias, isoladamente ou em combinação, deve permitir melhorias nos resultados para os pacientes que permanecem em risco (UCKUN, *et al.*, 1998).

Estudos contínuos são necessários para obter uma visão mais aprofundada das diferenças básicas entre leucemias em crianças. Embora o uso da quimioterapia e das células-tronco hematopoiéticas possa melhorar a situação, ainda existe a necessidade urgente de desenvolver novas terapias, explorando as oportunidades biológicas das células progenitoras leucêmicas (BIONDI *et al.*, 2000).

O avanço do suporte hemoterápico, o melhor controle da infecção e dos distúrbios metabólicos têm contribuído muito para o sucesso da cura da LLA (PREDROSA *et al.*, 2002).

6 CONCLUSÃO

Nos últimos anos houve um avanço no diagnóstico da LLA que possibilitou o esclarecimento de mecanismos responsáveis pela etiologia e patogênese da doença, melhorou também a compreensão dos mecanismos envolvidos na evolução da doença pela demonstração de genótipos de populações celulares possibilitando a otimização do tratamento reduzindo os efeitos e os riscos associados que tem sido superados.

Ainda ocorrem falhas na terapia, fazendo com que nosso principal desafio seja aplicar nosso conhecimento para o desenvolvimento de novas terapias específicas para cada tipo de leucemia, utilizando estratégias isoladas ou em combinação para otimizar o tratamento tanto do tipo B como do tipo T de LLA.

7 REFERÊNCIAS

BIONDI A., CIMINO G., PIETERS R., PUI C..H. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. **Blood Journal**, v. 96, n. 1, p. 24-33, 2000.

BLUM K. A., LOZANSFI G. BYRD J. Adult Burkitt Leukemia and Lymphoma. **The American Society of Hematology**, v. 104, n. 10, p. 3009-3020, 2004.

CARIO G., STANULL M., FINE B. M., TEUFFEL O., NEUHOFF N. V., SCHRAUDER A., FLOHR T., SCHÄFER B. W., BARTRAM C. R., WELTE K., SCHLEGELBERGER B., SCHRAPPE M. Distinct gene expression profiles determine molecular treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Blood Journal**, v. 105, n. 2, p. 821-826, 2005.

CARUSO V., IACOVIELLO L., CASTELNUOVO A. D., STORTI S., MARIANI G., GAETANO G., DONATI M. B. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. **Blood Journal**, v. 108, n. 7, p. 2216 – 2222, 2006.

COX C. V., EVELY R. S., OAKHILL A., PAMPHILON D. H., GOULDEN N. J., BLAIR A. Characterization of acute lymphoblastic leukemia progenitor cells. **Blood Journal**, v. 104, n. 9, p. 2919 – 2925, 2004.

CHAMPLIN R., GALÉ RP. Acute lymphoblastic leukemia: recent advances in biology and therapy. **Blood Journal**, v.73, p. 2051-2066, 1989.

CHAUVENET A. R., MARTIN P. L., DEVIDAS M., LINDA S. B., BELL B. A., KURTZBERG J., PULLEN J., PETTENATI M., CARROL A. J., SHUSTER J. J., CAMITTA B. Antimetabolite therapy for lesser-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia of childhood: a report from Children's Oncology Group Study P9201. **Blood Journal**, v. 110, n. 4, p. 1105 – 1111, 2007.

CHESSELLS J. M., HARRISON G., RICHARDS S. M., BAILEY C. C., HILL F. G. H, GIBSON B. E., HANN I. M. Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment. **Archives of Disease in Childhood**, v. 85, p. 321-325, 2001.

CHOI S., HENDERSON M. J., KWAN E., BEESLEY A. H., SUTTON R., BAHAR A. Y., GILES J., VENN N. C., POZZA L. D., BAKER D. L., MARSHALL G. M., KEES U. R., HBER M., NORRYS M. D. Relapse in children with acute lymphoblastic leukemia involving selection of a preexisting drug-resistant subclone. **Blood Journal**, v. 110, n. 2, p. 632- 639, 2007.

ECKER C.S., LAGHI F.V., SHINZATO F., SHINZATO L. M., COSTA N. J. B. Leucemia linfóide aguda: a importância do laboratório de líquido para o sucesso do tratamento. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 41, n. 3, p. 201-203, 2009.

ELMAN I., SILVA M.E.M.P. Criança Portadora de Leucemia Linfóide Aguda: Análise dos Limiares de Detecção dos Gostos Básicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 297-303, 2006.

FADERL S., KANTARJIAN H. M., TALPAZ M., ESTROV Z. Clinical Significance of Cytogenetic Abnormalities in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. **Blood Journal**, v. 91, n. 11, p. 3995 – 4019, 1998.

FARIAS M. G., CASTRO S. M. Diagnóstico Laboratorial das Leucemias Linfóides Agudas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 2, p. 91-98, 2004.

FELIX C. A., LANGE B. J. Leukemia in Infants. **The Oncologist** , v. 4, p. 225-240, 1999.

HAMERSCHLAK N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. **Jornal de Pediatria (Rio J.)**, v. 84, n. 4, p. S52- S57, 2008.

HOLLEMAN A., BOER M. L., MENEZES R. X., CHEOK M. H., CHENG C., KAZEMEIER K.M., JANKA-SCHAUB G. E., GÖBEL U., GRUABNER U. B., EVANS W. E., PIETERS R. The expression of 70 apoptosis genes in relation to lineage, genetic subtype, cellular drug resistance, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Blood Journal**, v. 107, n. 2, p 760-776, 2006.

LEE J. H., YOON H. S., SONG J. S., CHOI E. S., MOON H. N., SEO J. J., IM H. J. Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Acute Leukemia: Experience at a Single Institution. **Blood Journal**, v. 24, p. 904-909, 2009.

LeBIEN T. W. Fates of human B-cell precursors. **Blood Journal**, v. 96, n. 1, p. 9-23, 2000.

LOPES, A. C. **Diagnóstico e tratamento – Hematologia**. Barueri-SP: Editora Manolo Ltda, p. 944-946, 2006.

LUISIS M. K. P. Classificação FAB das leucemias mielóides agudas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 22, n. 2, p. 175-178, 2000.

MAUER A. M. Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. **Blood Journal**, v. 56, n. 1, p. 1-10, 1980.

MALINGE S., IZRAELI S., CRISPINO J. D. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. **Blood Journal**, v. 113, n. 12, p. 2619-2628, 2009.

MESQUITA D. R., CÓRDOBA J. C., MAGALHÃES Í. Q., CÓRDOBA M. S., OLIVEIRA J. R. C., GONÇALVES A., FERRARI I., MARTINS-DE-SÁ C. Molecular and chromosomal mutations among children with B-lineage lymphoblastic leukemia in Brazil's Federal District. **Genetics and Molecular Research**, v. 8, n. 1, p. 345-353, 2009.

MILANI L., LUNDMARK A., KIIALAINEN A., NORDLUND J., FLAEGSTAD T., FORESTIER E., HEYMAN M., JONMUNDSSON G., KANERVA J., SCHMIEGELOW K., SO"DERHA S. II. , GUSTAFSSON M. G., LO"NNERHOLM G., SYVA"NAN A. C. DNAmethylation for subtype classification and prediction of treatment outcome in patients with childhood acute lymphoblastic leukemia. **Blood Journal**, v. 115, n. 6, p. 1214-1225, 2010.

MIRRO, J., KITCHINGMAN G., WILLIAMN D., LAUZON G. J., LIN C.C., CALLIHAN T., ZIPF T. F. Clinical and laboratory characteristics of acute leukemia with the 4;11 translocation. **Blood Journal**, v. 67, p. 689-697, 1986.

PEDROSA F., LINS M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Revista Brasileira de Saúde Materna e Infantil**, v. 2, n. 1, p. 63-68, 2002.

PRIEST J. R., ROBISON L. L., McKENNA R. W., LINDQUIST L. L., WAKENTIN P. I., LeNIEN T. W., WOODS W. G., KERSEY J. H., COCCIA P. F., NESBIT M. E. Philadelphia Chromosome Positive Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Blood Journal**, v. 56, n. 1, p. 15-22, 1980.

QUIXABEIRA V. B. L., SADDI V. A. A importância da imunofenotipagem e da citogenética no diagnóstico das leucemias: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 40, n. 3, p. 199-202, 2008.

RAIMONDI S. C. Current Status of Cytogenetic Research in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Blood Journal**, v. 81, n. 9, p 2237-2251, 1993.

RODRIGUES K. E., CAMARGO B., Diagnóstico Precoce do Câncer Infantil: Responsabilidade de todos. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 1, p. 29-34, 2003.

UCKUN F. M., SENSEL M. G., SUN L., STEINHERZ P. G., TRIGG M. E., HEEREMA N. A., SATHER H. N., REAMAN G. H., GAYNON P. S. Biology and Treatment of Childhood T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. **Blood Journal**, v. 91, n. 3, p. 735-746, 1998.

WHITLOCK J. A. Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. **British Journal of Hematology**, v. 135, p. 595–602, 2006.

WIEMELS, J. L., VANWERING E. R., POSTMA A., GREAVES M. Protracted and variable latency of acute lymphoblastic leukemia after TEL-AML1 gene fusion in utero. **Blood Journal**, v. 94, n. 3, p. 1057-1062, 1999.